

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

03 May 2000 (03.05.00)

International application No.

PCT/JP99/04905

Applicant's or agent's file reference

PF-990004-WO

International filing date (day/month/year)

09 September 1999 (09.09.99)

Priority date (day/month/year)

05 October 1998 (05.10.98)

Applicant

OWAKI, Yukino et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

06 April 2000 (06.04.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Antonia Muller

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

CONFIRMED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ONO, Nobuo
Mitobe Building 4F
1-13-1, Kandaizumi-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-0024
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 01 August 2000 (01.08.00)	
Applicant's or agent's file reference PF-990004-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/04905	International filing date (day/month/year) 09 September 1999 (09.09.99)

1. The following indications appeared on record concerning:			
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input checked="" type="checkbox"/> the agent	<input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address ONO, Nobuo Kanda SK Building 6F 3-22, KandaSakuma-cho Chiyoda-ku, Tokyo 101-0025 Japan		State of Nationality _____	State of Residence _____
		Telephone No. 03-5687-9870	
		Facsimile No. 03-5687-9840	
		Teleprinter No. _____	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address	<input type="checkbox"/> the nationality
			<input type="checkbox"/> the residence
Name and Address ONO, Nobuo Mitobe Building 4F 1-13-1, Kandaizumi-cho Chiyoda-ku, Tokyo 101-0024 Japan		State of Nationality _____	State of Residence _____
		Telephone No. 03-5687-9870	
		Facsimile No. 03-5687-9840	
		Teleprinter No. _____	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned		
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned		
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer <div style="text-align: center;">Shinji IGARASHI</div> Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PF-990004-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/04905	International filing date (day/month/year) 09 September 1999 (09.09.99)	Priority date (day/month/year) 05 October 1998 (05.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70, 47/34, 31/165, 31/245, 31/49, 31/445, A61P 17/00, 17/12		
Applicant YUTOKU PHARMACEUTICAL IND. CO. LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 April 2000 (06.04.00)	Date of completion of this report 19 December 2000 (19.12.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

RECEIVED
JUN 18 2001
TECHNOLOGY CENTER R3700

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04905

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04905

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following documents were cited in the international search report.

Document 1: JP, 10-147521, A

Document 2: JP, 10-95729, A

Document 1 describes an adhesive preparation for alleviation of prolonged pain that contains "a styrene-isoprene-styrene block copolymer," "an alicyclic unsaturated hydrocarbon resin," "liquid paraffin," and "a topical anesthetic," but it does not describe a preparation that includes butyl rubber.

Document 2 describes an adhesive preparation that contains butyl rubber.

A comparison of the invention described in document 1 and the invention set forth in the claims of this application shows that the former differs from the latter in the fact that it does not contain butyl rubber.

A further investigation concerning this difference shows that, as described in document 2, because butyl rubber is normally used as an adhesive base by persons skilled in the art in the technical field of adhesive preparations, constituting the invention set forth in Claims 1-9 by formulating butyl rubber into the invention described in document 1 is obvious.

However, in light of the Certification of Experimental Results attached to the applicant's written reply dated 21 June 2000, the addition of butyl rubber to the formulation has the effect of minimizing the amount of corneal peeling, and this effect is not obvious to persons skilled in the art.

Therefore, the invention set forth in Claims 1-9 appears to be novel and appears to involve an inventive step with respect to the above documents.

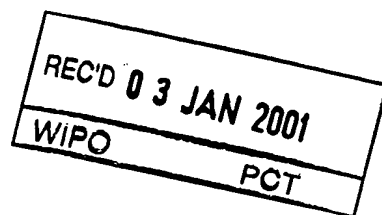
The invention set forth in Claims 1-9 also appears to have industrial applicability.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 PF-990004-WO	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。		
国際出願番号 PCT/J P99/04905	国際出願日 (日.月.年) 09.09.99	優先日 (日.月.年) 05.10.98	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K9/70, 47/34, 31/165, 31/245, 31/49, 31/445, A61P17/00, 17/12			
出願人 (氏名又は名称) 祐徳薬品工業株式会社			

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 06.04.00	国際予備審査報告を作成した日 19.12.00		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印	4C	9841
		電話番号 03-3581-1101 内線 6247	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査報告において以下の文献が示された。

文献1: JP, 10-147521, A

文献2: JP, 10-95729, A

文献1には「スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体」、「脂環族飽和炭化水素樹脂」、「流動パラフィン」および「局所麻酔剤」を含有する持続性疼痛緩和用貼付剤が記載されているが、ブチルゴムを配合する旨の記載はない。

文献2にはブチルゴムを含有する貼付剤が記載されている。

請求の範囲に記載の発明と文献1に記載の発明とを対比すると、後者はブチルゴムを含有していない点で前者と相違している。

該相違点について検討すると、ブチルゴムは文献2にも記載されているように貼付剤の技術分野において当該技術分野の専門家が粘着性基剤として通常用いるものであるので文献1の発明にブチルゴムを配合して請求の範囲1-9に記載の発明の構成とすることは自明であるものと認められる。

しかし、2000年6月21日付け答弁書に添付された実験成績証明書を参酌するに、ブチルゴムの配合により角質剥離が少量となるという効果が生じており、該効果は当該技術分野の専門家に自明ものとは認められない。

したがって、請求の範囲1-9に記載の発明は上記文献に対し新規性及び進歩性を有する。

請求の範囲1-9に記載の発明は産業上の利用可能性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/70, 47/34, 31/165, 31/245, 31/49, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/19986</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月13日(13.04.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04905</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月9日(09.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/282197 1998年10月5日(05.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 祐徳薬品工業株式会社 (YUTOKU PHARMACEUTICAL IND. CO. LTD.)(JP/JP] 〒849-1393 佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1 Saga, (JP) マルホ株式会社(MARUHO KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP] 〒531-0071 大阪府大阪市北区中津1丁目5-22 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大脇由紀乃(OWAKI, Yukino)(JP/JP] 橋本美智代(HASHIMOTO, Michiyo)(JP/JP] 坂本 勇(SAKAMOTO, Isamu)(JP/JP] 〒849-1393 佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1 祐徳薬品工業株式会社内 Saga, (JP) 瀧口邦雄(TAKIGUCHI, Kunio)(JP/JP] 〒655-0894 兵庫県神戸市垂水区川原1-2-10 Hyogo, (JP)</p>		<p>豊嶋洋悦(TOYOSHIMA, Yoetsu)(JP/JP] 〒631-0035 奈良県奈良市学園中4丁目540-10-112 Nara, (JP)</p> <p>(74) 代理人 小野信夫(ONO, Nobuo) 〒101-0025 東京都千代田区神田佐久間町3-22 神田SKビル6階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: TAPE MATERIAL FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION</p> <p>(54)発明の名称 経皮吸収テープ剤</p> <p>(57) Abstract A pharmaceutical preparation for transcutaneous absorption is disclosed which is practically suitable for emolition of prolonging pain such as zonary herpes or zonary postherpetic neuralgia, and is much excellent in pharmaceutical effect, safety and pasting characteristics. This tape material comprises a supporting material and, supported thereon, an ointment comprising 1 to 30 parts by weight of an agent for local anesthesia as an effective component and 100 parts by weight of a non-aqueous ointment base material which contains 5 to 50 wt % of a styrene-isoprene-styrene block copolymer, 1 to 60 wt % of an alicyclic saturated hydrocarbon resin, 5 to 60 wt % of a liquid paraffin and 1 to 50 wt % of a butyl rubber.</p>		

帯状疱疹あるいは帯状疱疹後神経痛などの持続性疼痛を緩和するのに適した実用性のある、より薬効、安全性および貼付特性の優れた経皮吸収製剤が開示されている。この経皮吸収テープ剤はスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 5 ～ 50 重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂 1 ～ 60 重量%、流動パラフィン 5 ～ 60 重量%およびブチルゴム 1 ～ 30 重量%を含む非水性膏体基剤 100 重量部に、有効成分として局所麻酔剤 1 ～ 30 重量部を配合した膏体を、支持体に担持させることにより得られる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

経皮吸収テープ剤

5 技術分野

本発明は、局所麻酔剤を持続的に経皮吸収させるのに適した経皮吸収テープ剤に関し、更に詳細には、リドカイン等の局所麻酔剤を安定的にかつ長時間にわたって皮膚から吸収させることができ、例えば、帯状疱疹（以下H Zと略す）あるいは帯状疱疹後神経痛（以下P H Nと略す）の痛みを軽減するために利用できる経皮吸収テープ剤に関する。

背景技術

H Zは水痘・帯状疱疹ウイルス（以下V Z Vと略）による疾患であり、約95%の人は小児期に初感染を経験し、治癒後終生免疫を獲得する。しかし、感染したV Z V自体は全身の知覚神経節に潜伏する。多くの人はV Z V潜伏後も何ら症状をみないが、一部の人は免疫機構の低下により、神経節に潜伏していたV Z Vが再活性化して増殖し、神経領域に一致して片側性、帯状に小水疱と神経痛が顕在化する。

このV Z Vの再活性化によるH Zは主として胸部、顔面に多発するが、皮疹は平均3週間程度で治癒し、神経痛は1～3ヶ月で漸減する。そして、高齢者の場合P H Nと呼ばれる難治性の神経痛が残存あるいは再発することがあり、不眠など日常生活の妨げとなる。V Z Vに起因する疼痛は、急性期（帯状疱疹）痛とP H Nに分けられるが、特にP H Nの有効な治療は極めて困難であった。

H Zの疼痛が軽度の場合は、N S A I D（非ステロイド性抗炎症剤）の内服で効果を示すこともあるが、重度の疼痛には神経ブロックを施行する必要

がある。又、PHNの場合、重度の疼痛に神経ブロックを施行しても、1年以上の経過例への鎮痛効果は困難である。一般的に言ってNSAIDの投与は無効であり、三環系抗うつ剤、クロニジン経口投与、リドカインのイオントフォレーシス、0.075%カプサイシン軟膏、2%アスピリン軟膏、

5 リドカイン軟膏の塗布やインドメタシン貼付剤等の使用が試みられているが、決め手となり得る有効な治療法は殆どないのが現状である。

リドカインの局所麻酔効果は広く知られており、HZやPHNに対して、その疼痛緩和の治療は、神経ブロックやイオントフォレーシスとして既に用いられている。しかしながらこれらの方法では、その都度の来院が必要であること、麻酔効果が不確実なこと、注射による感染や電気ショックなどの不安感が問題となることが多い。従って、在宅での治療が可能であり、患者に不安感を与えず、頻回の注射による感染の恐れもない有効な治療法の確立が望まれていた。

10

それを実現する一つの方法として、注射や点滴以外の、経口剤あるいは外用剤といった製剤による治療法が考えられるが、一般に、経口剤については多く報告されているように、長期使用に際しては胃腸障害等の副作用の発現や、標的部位に到達する前に肝臓を経由するためそこで一部分解を受ける（初回通過効果）といった問題があり、さらには投与後万一副作用などが発生した場合に薬物の除去ができないなどの欠点があることが知られている。

15

そこで、これらの欠点を解決できる投与形態として経皮投与に適する製剤が種々報告されている。リドカインの外用剤としては、軟膏、ゼリー、スプレー等が市販されているが、皮膚の表面麻酔については十分な麻酔効果が得られていない。またHZ及びPHNに対して、院内製剤としてリドカインゲルが用いられる事もあるが、塗布後にODT（閉鎖密封療法：Occlusive Dressing Technique）が必要であり、簡便に用いられ、しかも有効性のある貼付剤の開発が望まれていたが、現在まで上市されていない。

20

25

ところで、特開平 2 - 3 0 0 1 3 8 号公報にはリドカインを含み、「組成物の除去の後、持続する長期の痛みを軽減効果を有することを特徴とする組成物」が開示されている。しかしこの製剤は、「リドカイン適用後 4 時間の間 1 時間ごとに評価した」という記載しかないことから伺えるように、
5 せいぜい 4 時間程度の効果しか期待されていない製剤であり、より長期にわたって作用を有する製剤が求められている。

一方、特開平 4 - 3 0 5 5 2 3 号公報には、H Z の疼痛及び P H N 治療用の外用貼付剤が開示されている。この外用貼付剤は、水溶性高分子物質、水及び保水剤を必須成分とする、いわゆる水系のパップ基剤にリドカインまたはその塩を含有させた製剤である。この公報中においては、水分は薬物の透過性を向上させる作用を持つとしているが、実際にはリドカインは水に
1 0 余り溶解せず、リドカインを大量に添加すると水溶性基剤中で結晶が析出することがあるため、その薬理効果には疑問がある。また、リドカインに代えてその塩を利用することも考えられるが、リドカイン塩自体は水に溶けやすいものの、皮膚からは吸収され難い物質である。従って、この公報に開示の製剤は、実際の薬物の吸収に関して満足できるとは言い難いものと評価される。

更に、本発明者は、スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体および粘着付与成分を含有する膏体基剤に、有効成分としてのリドカインと、
2 0 放出調節剤としての、流動パラフィン、高級脂肪酸および植物油からなる群より選ばれた油成分を配合し、これを柔軟な支持体上に担持させたことを特徴とする持続性疼痛緩和用貼付剤を見出しているが（特開平 1 0 - 1 4 7 5 2 1 号公報）、この製剤の疼痛緩和効果の持続性は 2 4 時間までしか確認されておらず、より長時間にわたって安定にリドカイン等の局所麻酔剤を放出
2 5 することのできる製剤が求められていた。

優れた貼付特性を備えた経皮吸収製剤を得るためには、有効性、安全性が

確認されていることは勿論であるが、経皮吸収製剤の基本である良好に皮膚に接着し、かつ剥がすときに角質層を剥離することなく、また剥離時の痛みがないことなど貼付剤特有の特性を具備していなければならない。特に本疾患の痛みは長期にわたる場合が多く、痛い箇所の皮膚への反復投与が考えられるので皮膚刺激の原因となる角質層剥離の少ないことが必要である。

5 このように、実用に耐える経皮吸収製剤を調製するためには、粘着力、投錨力、凝集力その他のパラメータをバランス良く設定する必要がある。しかし、今まで十分に満足のゆく特性を備えた経皮吸収製剤が提供されているとは言い難いのが実状であった。

1 0 このように、現在H ZあるいはP H Nなどの持続性疼痛を緩和するのに適した実用性のある貼付剤が提供されているとは言い難い状況下において、より薬効、安全性および貼付特性の優れた経皮吸収製剤の開発が求められていた。

1 5 発明の開示

本発明者らは、リドカインをはじめとする局所麻酔剤を有効成分とする実用性の高い経皮吸収製剤を得べく研究を行った。

ところで、経皮吸収製剤である貼付剤は、水溶性高分子物質、水及び保水剤などからなる水系基剤のパップ剤とスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、スチレンーブタジエーンースチレンブロック共重合体、ポリブテン、ポリイソブレン、ブチルゴム、天然ゴム等のゴム系重合体をベースとした油系（非水系）基剤のテープ剤の2つのタイプにほぼ大別されるが、本発明者らの予備検討の結果、パップ剤は、粘着力が比較的低く、長時間患部に保持することが難しいため、本発明の目的にそぐわず、また水を含有するため、主成分であるリドカインの放出性・経皮吸収性に劣る面があることを知った。また、適用後の水分の揮散による性状の変化（薬物放出性および

粘着力にも影響する)が起こるので長時間の貼付には適さない等といった点で油系の基剤に比べて問題を含んでいることも知った。さらに、外部からの刺激により疼痛が増長することがあるH ZあるいはP H Nには、患部を冷却するという刺激もまた好ましくないので、むしろ水分を含まない油性基剤のテープ剤が好ましいと判断された。

しかしながら、単に前記したゴム系重合体を油系基剤としてリドカイン等の局所麻酔剤を配合したテープ剤としたところで、持続的な経皮吸収性や十分な粘着性は得られず、持続性疼痛に対する実用的な経皮吸収製剤を得るためには、さらに工夫が必要であった。

そこで本発明者は、非水系の経皮吸収製剤において、リドカイン等の局所麻酔剤の更に長時間の持続的な効果の発現と、角質を剥すことなく反復長期使用可能である、H ZあるいはP H Nの疼痛緩和に適合した製剤を得べく鋭意検討を重ねた結果、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と粘着付与成分として脂環族飽和炭化水素樹脂を含む膏体基剤に、放出調節剤として流動パラフィン、およびブチルゴムを配合して膏体を調製し、これに有効成分としてのリドカイン等局所麻酔剤を配合することによって、その目的が達成されることを見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体5～50重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂1～60重量%、流動パラフィン5～60重量%およびブチルゴム1～30重量%を含む非水性膏体基剤100重量部に、有効成分として局所麻酔剤1～30重量部を配合した膏体を、支持体に担持させたことを特徴とする経皮吸収テープ剤を提供するものである。

2 5 図面の簡単な説明

図1は実施例2の製剤を貼付した後のリドカイン皮膚中濃度推移を示した

図であり、図 2 は実施例 2 及び比較例 5 の製剤を貼付した後の局所麻酔効果の推移を示した図であり、図 3 は実施例 2 の製剤について、24 時間貼付後剥離させた場合と、48 時間連続貼付した場合のリドカイン血漿中濃度の推移を示した図であり、図 4 は実施例 2 及び比較例 5 の製剤を連続貼付した時のリドカイン血漿中濃度の推移を示した図であり、図 5 は実施例 2 及び比較例 5 の製剤を貼付した場合に剥離する角質の量を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の経皮吸収テープ剤は、粘着主成分であるスチレンーイソブレンー
1 0 スチレンブロック共重合体（以下、「S I S」ということがある）及び粘着付与成分である脂環族飽和炭化水素樹脂を含む非水性膏体基剤中に、局所麻酔剤と流動パラフィン並びにブチルゴムを配合して膏体を調製し、これを常法により支持体上に担持させることにより製造される。

膏体基剤成分である S I S は、貼付剤として必要な粘着性を発揮させるために欠くことができない成分である。この S I S はすでに膏体基材として市販されているものであり、本発明においてはこのような市販のものを利用することができる。この S I S 基剤の配合量は、膏体重量の 5 ～ 50 % が好ましく、10 ～ 40 % がより好ましい。5 % より少ないと凝集力が低下し、貼付時に糊残りする等の問題が生ずることがあり、50 % を越えると硬くなり過ぎて粘着不良を生ずることがある。

また、非水性膏体基剤成分中に含まれる脂環族飽和炭化水素樹脂は、粘着付与成分として粘着基剤と組み合わせることによりはじめて粘着性を生み出す樹脂である。この粘着付与成分が含まれないと、粘着力が発生せずテープ剤としての機能を果たし得ない。本発明において具体的に利用しうる脂
2 5 環族飽和炭化水素樹脂の例としては、アルコン P シリーズ、アルコン M シリーズ（共に荒川化学製）等として販売されているものが挙げられる。この

脂環族飽和炭化水素樹脂の配合量は、１～６０％が好ましく、特に１０～５０％が好ましい。この樹脂の量が、１％より少ないと接着力がなくなり剥がれ易くなり、６０％を超えると接着力が強すぎて剥離時に痛みが生じ、角質層の剥離が起こり皮膚刺激の原因となることがある。

- ５ 更に、流動パラフィンは油成分として、リドカイン等局所麻酔剤の膏体からの放出を調節すると共に、膏体の粘着剤を軟化させるもので、これを配合することにより、長時間にわたる局所麻酔剤の放出と、テープ剤の柔軟な物性を与えるものである。従って、この油成分抜きでは、ＨＺや、ＰＨＮなどの疾患に対して有効な、長時間安定に粘着し、その間リドカイン等の局所麻酔剤を放出するという弾性ある柔軟なテープ剤を得ることはできない。
- １０ 流動パラフィンの配合量は、膏体重量の５～６０％が好ましく、１０～４０％がより好ましい。５％より少ないと、リドカイン等局所麻酔剤の長時間にわたる放出能力と皮膚への追従性が低下し、６０％を越えると柔らかくなりすぎ、凝集力がなくなり、貼付時に糊残りが生じることがある。

- １５ 更にまた、本発明の経皮吸収テープ剤において利用されるブチルゴムは、ＳＩＳのみでは不十分である膏体の柔軟性を好ましい状態に改質し、流動パラフィンによる膏体の凝集力の低下を抑えるために添加されるものである。

- 前記の流動パラフィンとブチルゴムを併用することにより、リドカイン等の局所麻酔剤の長時間にわたる膏体よりの放出と適度な粘着力を確保し、かつ角質層の剥離を抑制するものである。この目的のために本発明において利用されるブチルゴムの分子量は４０万程度が好ましい。また、ブチルゴムの配合量は１～３０％が好ましく、特に５～１５％が好ましく、そうすることで、ぬれ性の高い良好な粘着力の膏体を得られるのである。
- ２０

- かくして得られる膏体中へ配合することのできる、有効成分である局所麻酔剤としては、リドカイン、プロカイン、オキシプロカイン、ジブカイン、テトラカイン、ブピバカイン、メピバカイン、プロピトカインおよびそれら
- ２５

の塩等が挙げられる。これら局所麻酔剤の配合量は、膏体組成物中、1～30重量%（以下、単に「%」という）が好ましく、特に5～20%が好ましい。

5 なお、上記膏体組成物においては、膏体の厚みなどを保持したり、膏体が柔軟になりすぎ支持体へ浸透するのを防止するために充填剤を添加することもできる。充填剤としては、例えば、カオリン、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、珪酸塩、珪酸、アルミニウム水和物、硫酸バリウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

10 また、本発明の膏体組成物中には、必要に応じ一般のテープ剤に使用されるジブチルヒドロキシトルエン等の抗酸化剤、ハッカ油等の香料等を添加することができる。

15 本発明の経皮吸収テープ剤は、前記のように、上記必須成分を混合溶解して膏体組成物とし、これを柔軟な支持体上に担持せしめることにより、テープ剤等として調製される。その一例を示せば、まず、S I S及びブチルゴム基剤、流動パラフィンおよび脂環族飽和炭化水素樹脂と、必要に応じて添加する充填剤および任意成分を加熱下に熔融混合し、そこに局所麻酔剤を加えて混合し、十分溶解させる。次いで、この膏体を柔軟な支持体に展延し、放冷した後、必要に応じて剥離紙を貼り合わせ、適当な面積に裁断することにより調製できる。

20 ここで用いられる支持体は、経皮吸収テープ剤をテープ剤等として可動部位へ貼付したときの皮膚の動きに対する追従性を付与するため、柔軟なフィルム状またはシート状の素材を用いることが好ましい。好適な素材としては、例えば、不織布、塩化ビニルフィルム、ニット、綿布、ポリウレタンフィルム等を例示でき、この中でも特に不織布、ニットが好ましい。支持体
25 上に形成される膏体の厚みは、50～500 μ m、特に100～300 μ m程度が好ましい。

斯くして得られる本発明の経皮吸収テープ剤の好ましい態様としては、例えばリドカインの含量が5～20%、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体の含量が10～40%、流動パラフィン（油成分）の含量が10～40%、およびブチルゴムが5～15%であり、脂環族飽和炭化水素樹脂（粘着付与成分）の含量が20～50%である膏体を、不織布（支持体）に100～300 μ mの厚さで形成したテープ剤が挙げられる。

以上説明した本発明の経皮吸収テープ剤は、HZあるいはPHNといった疾患のみならず、高周波治療やレーザー治療の際の痛み、シミ、ホヤケの治療時・バイオペシーの際の痛み、熱傷の植皮時や水いぼの治療時の痛みに対しても優れた効果を有するものである。また、上記以外にも、術後の疼痛、歯の治療の際の疼痛等にも使用可能であろう。

本発明の経皮吸収テープ剤を利用する局所麻酔剤の経皮的な投与には、静脈穿刺時などの疼痛緩和を目的とする場合と、HZやPHNの痛みなどの緩和を目的とする場合がある。しかし、両者の疼痛緩和のコンセプトには大きな相違がある。

即ち、前者の場合、製剤にはまず即効性が求められ、静脈穿刺などの処置の時にのみ疼痛緩和の効果が発揮できればよい。一方、後者の場合では、即効性よりむしろ如何に長時間の痛みを抑えることができるかという、効果の持続性が求められる。そのためには、効果だけでなく粘着力についても、前者はせいぜい1時間程度の持続でよいが、後者の場合、長時間の持続性が求められ、患部へ長時間固着しなければならない。効果の持続時間は、できるだけ長い方が好ましく、またテープ剤の貼り替えはできるだけ少ない方が良く、例えばさわるだけで痛みが走るといったアロディニアなる症状には特にそのことが患者にとって有用である。

本発明の経皮吸収テープ剤は、疼痛緩和効果の持続性に優れているだけでなく、適用部位への粘着性、追従性にも優れるという特性を持つ上、角質層

の剥離を抑制するという効果をも有するものである。従って、H ZあるいはP H Nの疼痛緩和の目的には極めてふさわしい製剤といえるものである。

5 経皮吸収テープ剤の粘着主成分として、生ゴム系、アクリル系ゴム等、他の物質を用いても膏体は得られるが、リドカイン等局所麻酔剤の放出性の検討の結果、S I Sが最も好ましいことがわかった。しかし、S I Sのみでは膏体の柔軟性が不十分であるため、これを一般的な手法で改質しようとすると、分子量が20万程度しかないS I Sでは支持体へ膏体が浸透してしまい粘着性が低下する現象が生じた。この現象を抑制するために、分子量の高いゴムとして分子量40万以上のブチルゴムを配合し、膏体基剤の物性を
10 改善したものである。

また、このブチルゴムの配合は、放出抑制剤としての流動パラフィンの配合による膏体の凝集力の低下を抑えるために有効なものであった。

これに対し、リドカインを膏体に溶解させるための手段として特開平2-300138号公報にはサリチル酸メチル、サリチル酸グリコールなどのサ
15 リチル酸エステル類を溶媒として用いる例が開示されているが、本発明の製剤に用いたところ、該エステル類が膏体から分離して粘着不良を生じ、製剤としての形をなさず使用できなかった。

このように、本発明の経皮吸収テープ剤は、S I Sに対するブチルゴムの配合により、膏体の柔軟性と、膏体の凝集力を両立させ、局所麻酔剤の持続
20 的な放出と長時間貼付した場合の皮膚に対する安全性を確立したのである。

以下、実施例、比較例および試験例を挙げて説明するが、本発明はこれらの実施例等に何ら制約されるものではない。なお、実施例又は比較例中「部」は特に断らない限り「重量部」を意味する。

25 実施例 1

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

(処 方)

	リドカイン	5 部
	スチレン-イソプレン-スチレン	2 2 部
	ブロック共重合体*	
5	ブチルゴム**	5 部
	脂環族飽和炭化水素樹脂***	3 3 部
	流動パラフィン	3 0 部
	酸化チタン	5 部
	抗酸化剤	0.1 部
1 0	* クレイトン D-1107 (シェル化学社製)	
	** IIR-065 (エクソン化学社製)	
	*** アルコン P-100 (荒川化学社製)	

(製 法)

- 1 5 スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体以下の各成分を加熱下において熔融し、リドカインを加え混合した。次いで、不織布上に展延し、放冷した。これにポリエチレンテレフタレートフィルムを貼り合わせて適当な大きさに裁断してリドカインを 1.07 mg/cm^2 含有するテープ剤を得た。

2 0 実 施 例 2

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

(処 方)

	リドカイン	1 0 部
	スチレン-イソプレン-スチレン	2 5 部
2 5	ブロック共重合体*	
	ブチルゴム**	5 部

脂環族飽和炭化水素樹脂***	3 1 部
流動パラフィン	2 4 部
酸化亜鉛	5 部
抗酸化剤	0. 1 部

5 * クレイトン D-1 1 0 7 (シェル化学社製)

 ** I I R-0 6 5 (エクソン化学社製)

 *** アルコン P-1 0 0 (荒川化学社製)

(製 法)

実施例 1 と同様にしてリドカインを 2. 1 4 m g / c m² 含有するテープ剤
1 0 を得た。

実 施 例 3

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

(処 方)

1 5 リドカイン 2 0 部

 スチレン-イソプレン-スチレン 2 6 部

 ブロック共重合体*

 ブチルゴム** 5 部

 脂環族飽和炭化水素樹脂*** 3 0 部

2 0 流動パラフィン 1 4 部

 酸化チタン 5 部

 抗酸化剤 0. 1 部

 * クレイトン D-1 1 1 1 (シェル化学社製)

 ** I I R-0 6 5 (エクソン化学社製)

2 5 *** アルコン M-1 0 0 (荒川化学社製)

(製 法)

実施例 1 と同様にしてリドカインを $4.28 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 含有するテープ剤を得た。

比較例 1

5 下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

(処 方)

	リドカイン	10 部
	スチレン-イソプレン-スチレン	34 部
	ブロック共重合体*	
10	ブチルゴム**	7 部
	脂環族飽和炭化水素樹脂***	42 部
	酸化亜鉛	7 部
	抗酸化剤	0.1 部

* クレイトン D-1112 (シェル化学社製)

15 ** IIR-065 (エクソン化学社製)

*** アルコン P-90 (荒川化学社製)

(製 法)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体およびブチルゴム以下の各成分を加熱下において溶融し、リドカインを加え混合した。次いで、
20 不織布上に展延し、放冷した。これにポリエチレンテレフタレートフィルムを貼り合わせて適当な大きさに裁断してリドカインを $2.14 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 含有するテープ剤を得た。

比較例 2

25 下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

(処 方)

- 14 -

	リドカイン	10部
	スチレン-イソプレン-スチレン	25部
	ブロック共重合体*	
	ブチルゴム**	29部
5	脂環族飽和炭化水素樹脂***	31部
	酸化亜鉛	5部
	抗酸化剤	0.1部

* クレイトン D-1107 (シェル化学社製)

** IIR-065 (エクソン化学社製)

10 *** アルコン P-100 (荒川化学社製)

(製法)

比較例1と同様にしてリドカインを2.14mg/cm²含有するテープ剤を得た。

15 比較例 3

下に示す処方および製法により、ゲル製剤を調製した。

(処方)

	リドカイン	10部
	ポリソルベート20	12部
20	カルボマー940	0.9部
	ジイソプロパノールアミン	0.8部
	プロピレングリコール	76.3部

(製法)

上記成分を均一になるまで十分に混合して、ゲル状の製剤を得た。

25

比較例 4

下に示す処方および製法により、パップ剤を調製した。

(処 方)

	リドカイン	5 部
	D-ソルビトール	1 0 部
5	グリセリン	2 0 部
	プロピレングリコール	1 0 部
	ポリアクリル酸ナトリウム	4 部
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 部
	ポリアクリル酸	3 部
1 0	パラオキシ安息香酸メチル	0.1 部
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.05 部
	水酸化アルミニウム	0.3 部
	精製水	残 量
	全 量	1 0 0 部

1 5 (製 法)

精製水にD-ソルビトールおよびポリアクリル酸を加え混合した。そこに、プロピレングリコールおよびリドカインを混合溶解した液を更に加えて混合した。この混合物に、グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、水酸化アルミニウム、パラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸プロピルを分散させた液を加え、均一になるまで十分に混合した。得られた膏体を不織布上に展延し、ポリエチレンテレフタレートフィルムを貼り合わせ、適当な大きさに裁断してリドカインを5mg/cm²含有するパップ剤を得た。

2 5 比 較 例 5

不活性ガス雰囲気下でフラスコ内にアクリル酸オクチルエステル93部

と、アクリル酸 7 部を仕込み、重合開始剤として過酸化ベンゾイル 0.1 部を添加し、酢酸エチル中で温度を 60℃に維持しつつ重合して、アクリル系感圧性接着剤溶液 A（固形分 38.9%）を得た。

この溶液の固形分 40 部に対してリドカイン 60 部を加え、酢酸エチルを加えて全固形分 35%の溶液を得た。得られた溶液をポリエステル製剥離紙に乾燥後の厚みが 20 μ m となるように塗布し、これを 100℃で 5 分間乾燥させ、リドカイン 60%含有感圧性接着剤層を得た。得られたリドカイン含有感圧性接着剤層を厚み 12 μ m のポリエステル製支持体に貼り合わせた後、室温で 24 時間放置し、感圧性接着剤層中のリドカインを結晶化させ、テープ剤を得た。

試験例 1

貼付試験：

健康な成人の、皮膚の動きの比較的大きい部分である側胸部（H Z の好発部位）に、実施例 1～3、比較例 1、2、4 及び 5 で得られたテープ剤ないしはパップ剤（10 cm×7 cm の大きさに裁断したもの）を貼付した。貼付後 12 時間、24 時間および 48 時間後の貼付状態を調べた。結果を表 1 に示す（n = 20）。

表 1

	各貼付状態に対応する人数(20人中)								
	貼付12時間後			貼付24時間後			貼付48時間後		
	めくれ なし	少し めくれ	脱落	めくれ なし	少し めくれ	脱落	めくれ なし	少し めくれ	脱落
実施例1	20	0	0	20	0	0	20	0	0
実施例2	20	0	0	20	0	0	20	0	0
実施例3	20	0	0	20	0	0	20	0	0
比較例1	0	10	10	0	5	15	0	0	20
比較例2	0	5	15	0	0	20	0	0	20
比較例4	0	10	10	0	3	17	0	0	20
比較例5	0	15	5	0	5	15	0	0	20

表1から明らかなように、実施例1～3は48時間後までよく皮膚に粘着しており、皮膚刺激性もほとんどみられなかった。比較例1、2、4及び5は粘着性にやや劣り、皮膚刺激性も若干みられた。

試験例 2

薬物動態試験：

モルモットにおけるリドカインの皮膚中動態を測定した。

モルモットの側腹部を、バリカン及びシェーバーを用いて除毛し、水で湿らせた脱脂綿で清拭し、水気を除いた後に、実施例2で得られた製剤を投与した。投与部位は、保護テープを用いて固定した。

(結果)

リドカインの皮膚中動態の結果を図1に示す。図1から明らかなように、皮膚中濃度は貼付後速やかに上昇し、48時間後まで高いレベルで推移した。

試験例 3

ヒト局所麻酔作用試験：

実施例 2 および比較例 5 のテープ剤のヒトにおける麻酔効果を検討した。

直径 2.3 mm に調製したテープ剤ないし経皮製剤をヒトの上腕内側に貼付し、剥離直後、貼付部位を 3 箇所マンドリン線（2.5 G × 70 mm 針）で刺し、未貼付部位との痛みの程度を比較した。

（ 結 果 ）

結果を図 2 示す（n = 5）。実施例 2 の製剤では無感覚レベルの麻酔効果は 5.4 時間まで持続し、実際の治療域である無痛のレベルでは 2.4 時間後以降も持続し、7.2 時間まで持続した。一方、比較例 5 の製剤は、せいぜい 2.4 時間までしか効果は持続しなかった。

このことから、効果の持続時間が短いと、反復して何回も貼付しなければならず皮膚の角質層をはぎ取り、ただれ、発赤などのテープ剤特有の副作用も予想されるため、これを避ける意味でも本発明の持続性経皮吸収テープ剤は極めて有用であるということが示された。

試験例 4

血中動態試験：

剥離後の血中動態を確認するために、実施例 2 のテープ剤を使用し、モルモット単回貼付試験を行った。2.4 時間貼付後剥離し、剥離後 2.4 時間で血中動態を調べた。同時に、4.8 時間貼付し続けた場合と比較した。

（ 結 果 ）

その結果を図 3 に示す。製剤剥離後は血漿中濃度は速やかに消失し、貼付を続行すれば 4.8 時間迄血漿中濃度が維持されることが確認された。このことは、先に述べたように注射剤や経口剤などと異なり、万一副作用が発生した場合は、剥離すれば直ちに血中濃度が低下し、好ましいことを意味する。

試験例 5

連続貼付試験：

実施例 2 の本発明テープ剤と比較例 5 で調製したテープ剤を 1 日 1 回 2 4 時間毎に貼り替え、4 日間連続貼付を行い、リドカインの血中濃度を測定した。比較例 5 の製剤は 1 日 1 回及び 2 回貼り替えとし、2 回貼り替え群は 1 0 時間及び 2 4 時間後に貼り替えを行った。貼り替えは 4 日間、同一箇所を実施した。

(結 果)

1 0 結果を図 4 に示す。連続貼付試験では、テープ剤の貼り替えにより、薬物動態の差が確認された。比較例 5 の貼り替え後の血中リドカイン濃度は急激に上昇したのに対し、実施例 2 はほぼ一定の血中濃度を維持した。リドカインの経皮吸収性には、皮膚角質層が関与するため、貼り替え等により角質層のバリア機能が低下した皮膚に貼付した場合、血中濃度が急激に上昇するおそれがあり、安全性が問題となるが、実施例 2 は比較例 5 と比べ角質層に対する影響が小さいことが示され、本発明品がより安全性に優れていることがわかった。

試験例 6

2 0 角 質 剥 離 試 験：

実施例 2 の本発明テープ剤と比較例 5 で調製したテープ剤について、それらの角質剥離性を調べた。すなわち、両テープ剤を健常人の上腕に 3 時間貼付した後、除去した。

2 5 除去した製剤を測定用テープに転写し、エタノールで脱脂を行い、染色液で角質を染色した後、ドデシル硫酸ナトリウム水溶液に浸漬し、溶出する染色物質の量を吸光度により測定した。吸光度は除去した製剤に付着した角質

の量に比例することから、その吸光度を角質剥離量とした。

(結 果)

結果を図5に示す。この図から明らかなように、実施例2のテープ剤は比較例5のテープ剤よりも角質剥離量が少ないことがわかった。すなわち、本発明のテープ剤は皮膚刺激性の原因となる角質剥離が少なく、皮膚安全性に優れていることが示された。

試 験 例 7

H Z お よ び P H N に 対 す る 臨 床 試 験 :

1 0 H Z または P H N による疼痛を訴える患者 1 1 名に対し、局所麻酔剤としてリドカインを用いた本発明経皮吸収テープ剤を 1 日 2 回ずつ (1 回あたり 1 枚)、3 ~ 7 日間貼付し、疼痛の緩解効果を試験した。

(結 果)

1 5 結果を下記の表2に示す。本発明の経皮吸収テープ剤は、末梢神経痛の疼痛軽減に有用な薬剤であることが判明した。

表 2

効 果	全 般 改 善 度	
	人 数	割 合 (%)
著 効	3	2 7 . 3
有 効	6	5 4 . 5
や や 有 効	1	9 . 1
無 効	1	9 . 1
計	1 1	1 0 0
有 効 以 上	9	8 1 . 8

試 験 例 8

2 5 高 周 波 治 療 の 際 の 疼 痛 緩 解 試 験 :

5 名のシミ除去を行う患者をパネラーとし、疼痛緩解試験を行った。

すなわち、局所麻酔剤としてリドカインを用いた本発明経皮吸収テープ剤を高周波によるシミの除去を行う 1 時間前に患者の治療部位に貼付した。治療直前にテープ剤をはがし、高周波によるシミの除去を行ったところ、痛みを感じることなくシミに対する治療を行うことができた。

5

産業上の利用可能性

本発明の経皮吸収テープ剤は、リドカインを定量的に効率よく放出させることができるため効果の持続性に優れ、かつ角質層の剥離が少ないため連続貼付による角質層のバリア機能を低下させない。したがって、H Zあるいは P H N の疼痛緩和の目的には極めてふさわしい、安全性の高い製剤である。

1 0

また、上記目的以外にも、高周波治療やレーザー治療の際の痛み、シミ、ホヤケの治療時・バイオブシーの際の痛み、熱傷の植皮時や水いぼの治療時の痛みに対しても優れた緩解効果を有し、利用価値の高いものである。

請求の範囲

1. スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 5 ～ 50 重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂 1 ～ 60 重量%、流動パラフィン 5 ～ 60 重量%およびブチルゴム 1 ～ 30 重量%を含む非水性膏体基剤 100 重量部に、有効成分として局所麻酔剤 1 ～ 30 重量部を配合した膏体を、支持体に担持させたことを特徴とする経皮吸収テープ剤。
- 5
2. 局所麻酔剤の効果が 24 時間ないし 72 時間にわたり持続する請求項第 1 項記載の経皮吸収テープ剤。
- 10
3. 長時間連続して貼付しても角質層の剥離が少ないものである請求項第 1 項または第 2 項記載の経皮吸収テープ剤。
- 15
4. 帯状疱疹あるいは帯状疱疹後神経痛の痛みを軽減するための、効果持続性に優れたものである請求項第 1 項ないし第 3 項の何れかの項記載の経皮吸収テープ剤。
- 20
5. 高周波治療もしくはレーザー治療の際の痛み、シミもしくはホヤケの治療時の痛み、バイオペシーの際の痛み、熱傷の植皮時の痛み、または水いぼの治療時の痛みを軽減するための、効果持続性に優れたものである請求項第 1 項ないし第 3 項の何れかの項記載の経皮吸収テープ剤。
- 25
6. 局所麻酔剤がリドカイン、プロカイン、オキシプロカイン、ジブカイン、テトラカイン、ブピバカイン、メピバカイン、プロピトカインおよびそれらの塩から選ばれたものである請求項第 1 項ないし第 5 項の何れかの項記載の

経皮吸収テープ剤。

7. 局所麻酔剤がリドカインである請求項第1項ないし第5項記載の経皮吸収テープ剤。

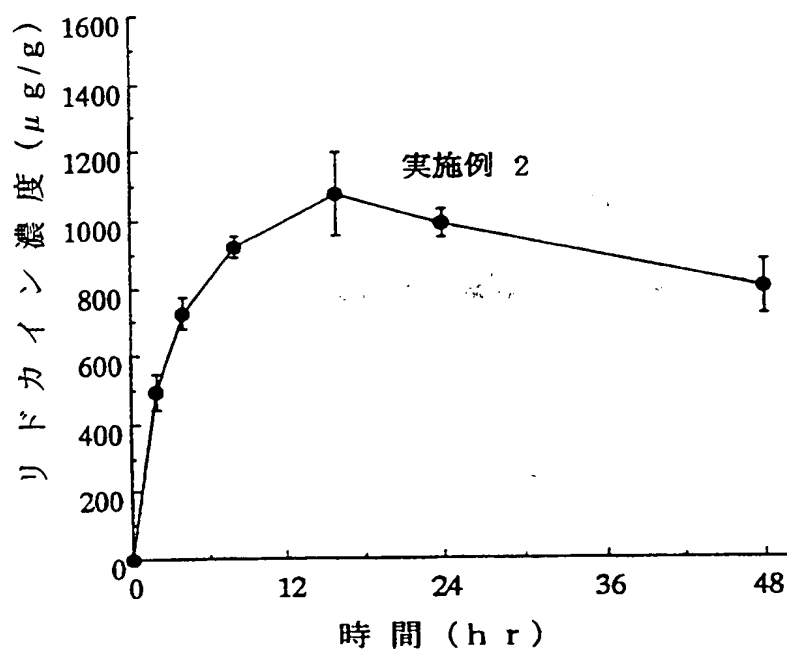
5

8. スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体5～50重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂1～60重量%、流動パラフィン5～60重量%およびブチルゴム1～30重量%を含む非水性膏体基剤。

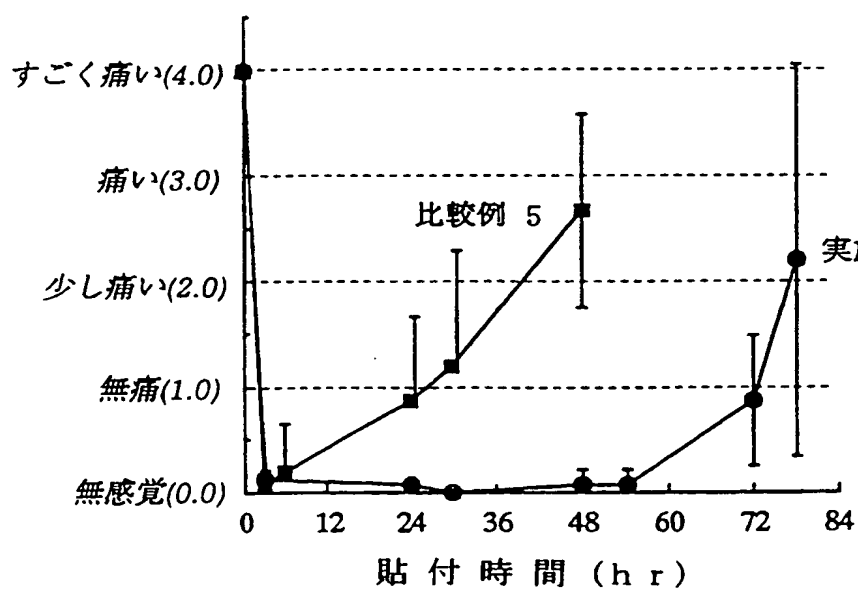
10 9. 長時間連続して貼付しても角質層の剥離が少ないものである請求項第8項記載の非水性膏体基剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 1 図



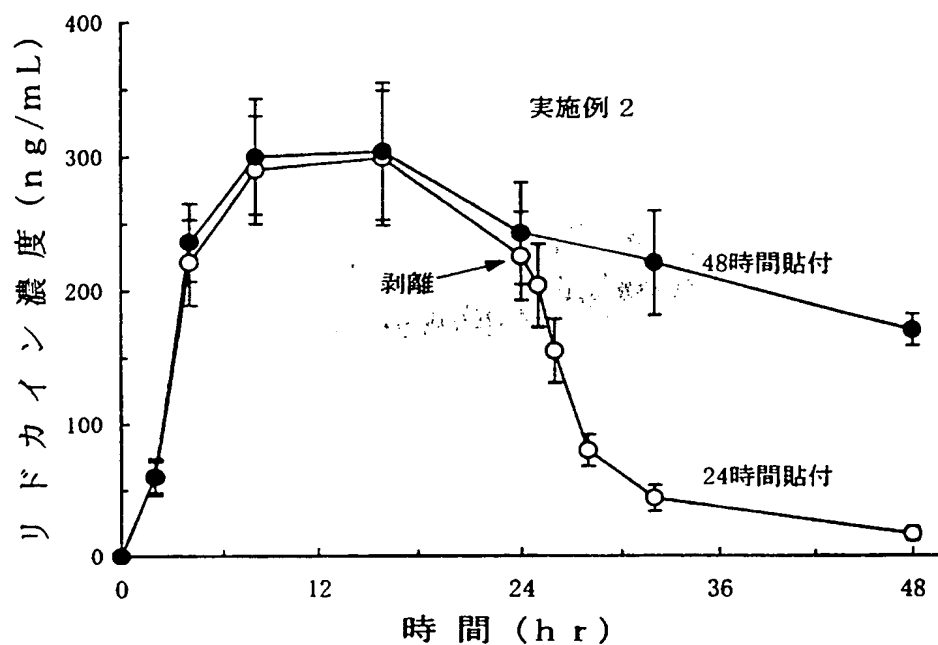
第 2 図



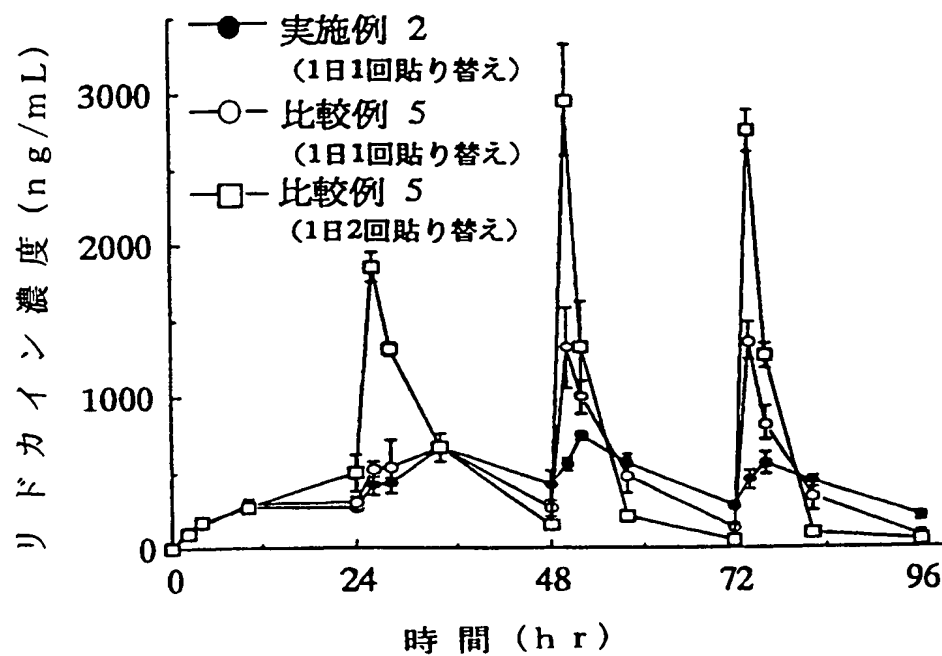
THIS PAGE BLANK (USPTO)

2 / 3

第3図



第4図

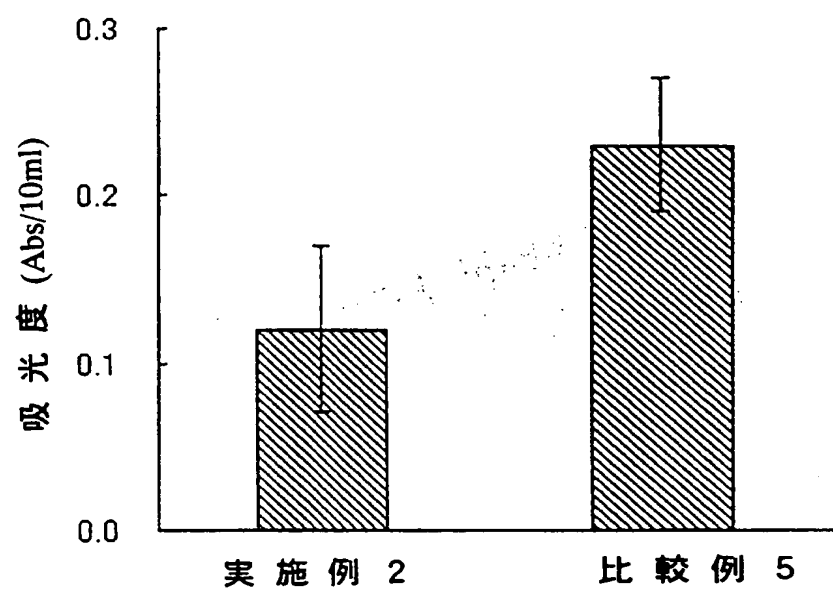


THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3 / 3

第 5 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04905

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K9/70, 47/34, 31/165, 31/245, 31/49, 31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K9/70, 47/34, 31/165, 31/245, 31/49, 31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 10-147521, A (祐徳薬品工業株式会社) 2. 6月. 1998 (02. 06. 98) 全文 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP, 10-95729, A (ジェイイー アイエル ファーマシューティカル カンパニー リミテッド) 14. 4月. 1998 (14. 04. 98) 特許請求の範囲 & EP, 827741, A2	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 12. 99

国際調査報告の発送日

21/12/99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中田 とし子

印

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6460

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP

US

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 PF- の書類記号 990004-WO	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/04905	国際出願日 (日.月.年) 09.09.99	優先日 (日.月.年) 05.10.98
出願人(氏名又は名称) 祐徳薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A 61 K 9/70, 47/34, 31/165, 31/245, 31/49, 31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A 61 K 9/70, 47/34, 31/165, 31/245, 31/49, 31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 10-147521, A (祐徳薬品工業株式会社) 2. 6月. 1998 (02. 06. 98) 全文 (ファミリーなし)	1-9
Y	J P, 10-95729, A (ジェイイー アイエル ファーマシューティカル カンパニー リミテッド) 14. 4月. 1998 (14. 04. 98) 特許請求の範囲 & E P, 827741, A 2	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 12. 99

国際調査報告の発送日

03. 12. 99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中田 とし子

4 C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6460

THIS PAGE BLANK (USPTO

TENT COOPERATION TREATY

PCT

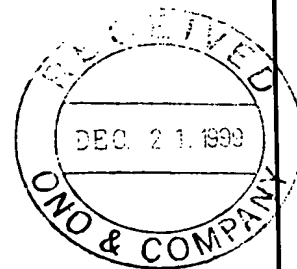
NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

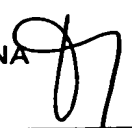
ONO, Nobuo
Kanda SK Building, 6F
3-22, KandaSakuma-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-0025
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PF-990004-WO	
International application No. PCT/JP99/04905	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant YUTOKU PHARMACEUTICAL IND. CO. LTD. et al	International filing date (day/month/year) 09 September 1999 (09.09.99) Priority date (day/month/year) 05 October 1998 (05.10.98)

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
05 Octo 1998 (05.10.98)	10/282197	JP	29 Octo 1999 (29.10.99)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile N. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Olivia RANAIVOJAONA  Telephone No. (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ONO, Nobuo
Kanda SK Building, 6F
3-22, KandaSakuma-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-0025
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 13 April 2000 (13.04.00)		
Applicant's or agent's file reference PF-990004-WO		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP99/04905	International filing date (day/month/year) 09 September 1999 (09.09.99)	Priority date (day/month/year) 05 October 1998 (05.10.98)
Applicant YUTOKU PHARMACEUTICAL IND. CO. LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
CA,EP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
13 April 2000 (13.04.00) under No. WO 00/19986

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)